

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :

C07D 401/12, A61K 31/40, C07D 209/22,
209/24

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/55696

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

4. November 1999 (04.11.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/02792

(22) Internationales Anmeldedatum:

24. April 1999 (24.04.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 18 964.8

28. April 1998 (28.04.98)

DE

199 17 504.7

17. April 1999 (17.04.99)

DE

(71) Anmelder:

ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH

[DE/DE]; Meißner Strasse 35, D-01445 Radebeul (DE).

(72) Erfinder:

HÖFGEN, Norbert; Hufenweg 1, D-01458 Ot-
tendorf-Okrilla (DE). EGERLAND, Ute; Ledenweg 7,
D-01445 Radebeul (DE). POPPE, Hildegard; Kieler Strasse
6, D-01109 Dresden (DE). MARX, Degenhard; Siedlung
3, D-01796 Pima (DE). SZELENYI, Stefan; Händelstrasse
32, D-90571 Schwaig (DE). KRONBACH, Thomas; Elb-
strasse 3B, D-01445 Radebeul (DE). POLYMEROPOU-
LOS, Emmanuel; Beethovenstrasse 60, D-60325 Frankfurt
(DE). HEER, Sabine; Robiniensstrasse 6, D-01259 Dresden
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CN, CZ, EE, GE,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK,
MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU,
ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

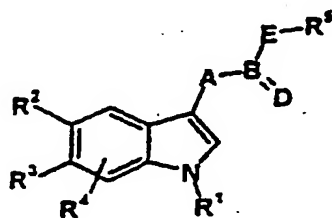
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.

(54) Title: NEW HYDROXYINDOLES, THEIR USE AS PHOSPHODIESTERASE 4 INHIBITORS AND METHOD FOR PRODUCING
SAME

(54) Bezeichnung: NEUE HYDROXYINDOLE, DEREN VERWENDUNG ALS INHIBITOREN DER PHOSPHODIESTERASE 4 UND
VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG



(1)

(57) Abstract

The invention relates to hydroxyindoles of formula (1), where R¹ and R⁵ are -C_{1...12}-alkyl, -C_{2...12}-alkenyl, mono-, bi- or tricyclic carbocycles, mono-, bi- or tricyclic heterocycles, carbo- or heterocyclic spirocycles, and R² and R³ can be hydrogen or -OH, whereby at least one of the two substituents must be -OH. The invention also relates to their use as phosphodiesterase 4 inhibitors and to a method for producing them.

(57) Zusammenfassung

Hydroxyindole der Formel (1), worin R¹, R⁵ für -C_{1...12}-Alkyl, -C_{2...12}-Alkenyl, -mono-, bi- oder tricyclische Carbocyclen; -mono-, bi- oder tricyclische Heterocyclen, -carbo- oder heterocyclische Spirocyclen steht; R², R³ können Wasserstoff oder -OH sein, wobei mindestens einer von beiden Substituenten -OH sein muß; deren Verwendung als Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und Verfahren zu deren Herstellung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

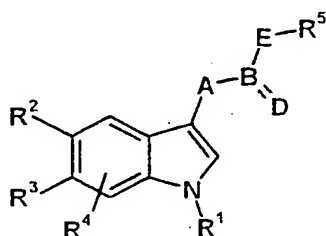
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Neue Hydroxyindole, deren Verwendung als Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und Verfahren zu deren Herstellung

5 Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft substituierte Hydroxyindole der allgemeinen Formel 1,



10

Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten sowie die pharmazeutische Verwendung dieser Verbindungen, die Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 sind, als Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Hemmung der Phosphodiesterase 4 -

15 Aktivität in immunkompetenten Zellen (z.B. Makrophagen und Lymphozyten) durch die erfindungsgemäßen Verbindungen zu beeinflussen sind.

Stand der Technik

20 Die Aktivierung von Rezeptoren der Zellmembran durch Transmitter führt zur Aktivierung des "second messenger"-Systems. Die Adenylatcyclase synthetisiert aus AMP und GMP das wirksame cyclische AMP (cAMP) bzw. cyclische GMP (cGMP). Diese führen z.B. in glatten Muskelzellen zur Erschlaffung bzw. in Entzündungszellen zur Hemmung der Mediatorfreisetzung bzw. -synthese. Der

25 Abbau der "second messenger" cAMP und cGMP erfolgt durch die Phosphodiesterasen (PDE). Bisher sind 7 Familien von PDE-Enzymen (PDE1-7) bekannt, die sich durch ihre Substratspezifität (cAMP, cGMP oder beides) und die Abhängigkeit von anderen Substraten (z.B. Calmodulin) unterscheiden. Diese

- Isoenzyme besitzen unterschiedliche Funktionen im Körper und sind in den einzelnen Zellarten unterschiedlich ausgeprägt (Beavo JA, Conti M and Heaslip RJ. Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. Mol. Pharmacol. 1994, 46:399-405; Hall IP. Isoenzyme selective phosphodiesterase inhibitors: potential clinical uses, Br. J. clin. Pharmacol. 1993, 35:1-7). Durch Hemmung der verschiedenen PDE Isoenzymentypen kommt es zu einer Kumulation von cAMP bzw. cGMP in den Zellen, was therapeutisch genutzt werden kann (Torphy TJ, Livi GP, Christensen SB. Novel Phosphodiesterase Inhibitors for the Therapy of Asthma, Drug News and Perspectives 1993, 6:203-214).
- 5 In den für allergische Entzündungen wichtigen Zellen (Lymphozyten, Mastzellen, eosinophile Granulozyten, Makrophagen) ist das vorherrschende PDE-Isoenzym der Typ 4 (Torphy, J T. and Udem, B. J. Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma. Thorax 1991, 46:512-523). Die Hemmung der PDE 4 durch geeignete Inhibitoren wird daher als wichtiger Ansatz zur Therapie
- 10 einer Vielzahl allergisch induzierter Erkrankungen betrachtet (Schudt Ch, Dent G, Rabe K Phosphodiesterase Inhibitors, Academic Press London 1996).
- Eine wichtige Eigenschaft von Phosphodiesterase 4 Inhibitoren ist die Hemmung der Freisetzung von Tumornekrosefaktor α ($\text{TNF}\alpha$) aus Entzündungszellen. $\text{TNF}\alpha$ ist ein bedeutendes pro-inflammatorisches Cytokin, das eine Vielzahl biologischer
- 20 Prozesse beeinflusst. Freigesetzt wird $\text{TNF}\alpha$ zum Beispiel aus aktivierten Macrophagen, aktivierten T-Lymphozyten, Mastzellen, Basophilen, Fibroblasten, Endothelzellen und Astrozyten im Gehirn. Es wirkt selbst aktivierend auf Neutrophile, Eosinophile, Fibroblasten und Endothelzellen, wodurch verschiedene gewebezerstörende Mediatoren freigesetzt werden. In Monozyten, Macrophagen
- 25 und T-Lymphozyten bewirkt $\text{TNF}\alpha$ die vermehrte Produktion von weiteren proinflammatorischen Cytokinen wie GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) oder Interleukin-8. Auf Grund seiner entzündungsfördernden und katabolischen Wirkung spielt $\text{TNF}\alpha$ bei einer Vielzahl von Erkrankungen, wie Entzündungen der Atemwege, Entzündungen der Gelenke, endotoxischer Schock,
- 30 Gewebsabstoßungen, AIDS und zahlreichen anderen immunologischen Erkrankungen eine zentrale Rolle. Für die Therapie solcher mit $\text{TNF}\alpha$ verbundener Erkrankungen sind Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 somit ebenfalls geeignet.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) sind in der Bevölkerung weit verbreitet und haben auch eine große ökonomische Bedeutung. So verursachen COPD-Erkrankungen ca. 10-15 % aller Krankheitskosten in den entwickelten Ländern und ca. 25 % aller Todesfälle in den USA sind auf diese Ursache zurückzuführen (Norman P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect. 11 (7), 431-437, 1998), allerdings sind die Patienten zum Todeszeitpunkt meist über 55 Jahre alt (Nolte D.: Chronische Bronchitis – eine Volkskrankheit multifaktorieller Genese. Atemw.-Lungenkrkh. 20 (5), 260-267, 1994). Die WHO schätzt ein, das COPD innerhalb der nächsten 20 Jahren die dritthäufigste Todesursache sein wird.

Unter dem Krankheitsbild der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) werden verschiedene Krankheitsbilder von chronischen Bronchitiden mit den Symptomen Husten und Auswurf sowie fortschreitender und irreversiblen Verschlechterung der Lungenfunktion (besonders betroffen ist die Expiration) zusammengefaßt. Der Krankheitsverlauf ist schubförmig und oft durch bakterielle Infektionen kompliziert (Rennard S. I.: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. Chest, 113 (4) Suppl., 235S-241S, 1998). Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Lungenfunktion stetig ab, die Lunge wird zunehmend emphysematös und die Atemnot der Patienten wird offensichtlich. Diese Erkrankung beeinträchtigt deutlich die Lebensqualität der Patienten (Kurzatmigkeit, geringe Belastbarkeit) und verkürzt signifikant deren Lebenserwartung. Der Hauptrisikofaktor neben Umweltfaktoren ist das Rauchen (Kummer F.: Asthma und COPD. Atemw.-Lungenkrkh. 20 (5), 299-302, 1994; Rennard S. I.: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. Chest, 113 (4) Suppl., 235S-241S, 1998) und daher sind Männer deutlich häufiger betroffen, als Frauen. Durch die Veränderung der Lebensgewohnheiten und den Anstieg der Anzahl der Raucherinnen wird sich dieses Bild jedoch in Zukunft verschieben.

Die gegenwärtige Therapie zielt nur auf die Linderung der Symptome, ohne ursächlich in die Progression der Erkrankung einzugreifen. Der Einsatz von langwirkenden Beta2-Agonisten (z.B. Salmeterol) evtl. in Kombination mit muscarinergen Antagonisten (z. B. Ipratropium) verbessert die Lungenfunktion durch

Bronchodilatation und wird routinemäßig eingesetzt (Norman P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect. 11 (7), 431-437, 1998). Eine große Rolle bei den COPD-Schüben spielen bakterielle Infektionen, die mit Antibiotika behandelt werden müssen (Wilson R.: The role of infection in COPD, Chest, 113 (4) Suppl., 242S-248S, 1998; Grossman R. F.: The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD. Chest, 113 (4) Suppl., 249S-255S, 1998). Die Therapie dieser Erkrankung ist bisher noch unbefriedigend, besonders im Hinblick auf die stetige Abnahme der Lungenfunktion. Neue Therapieansätze, die an Entzündungsmediatoren, Proteasen oder Adhäsionsmolekülen angreifen, könnten sehr erfolgversprechend sein (Barnes P.J.: Chronic obstructive disease: new opportunities for drug development, TiPS 10 (19), 415-423, 1998).

Unabhängig von den die Erkrankung komplizierenden bakteriellen Infektionen, findet man in den Bronchien eine chronische Entzündung, welche durch neutrophile Granulozyten dominiert wird. Für die beobachteten strukturellen Veränderungen in den Atemwegen (Emphysem) werden unter anderem die durch neutrophile Granulozyten freigesetzten Mediatoren und Enzyme verantwortlich gemacht. Die Hemmung der Aktivität der neutrophilen Granulozyten ist somit ein rationaler Ansatz, um ein Fortschreiten der COPD (Verschlechterung der Lungenfunktionparameter) zu verhindern oder zu verlangsamen. Ein wichtiger Stimulus für die Aktivierung der Granulozyten ist das pro-inflammatorische Cytokin $\text{TNF}\alpha$ (tumour necrosis factor). So ist bekannt, daß $\text{TNF}\alpha$ die Bildung von Sauerstoff-Radikalen durch neutrophile Granulozyten stimuliert (Jersmann, H.P.A.; Rathjen, D.A. and Ferrante A.: Enhancement of LPS-induced neutrophil oxygen radical production by $\text{TNF}\alpha$, Infection and Immunity, 4, 1744-1747, 1998). PDE4-Inhibitoren können sehr wirksam die Freisetzung von $\text{TNF}\alpha$ aus einer Vielzahl von Zellen hemmen und somit die Aktivität der neutrophilen Granulozyten unterdrücken. Der unspezifische PDE-Inhibitor Pentoxifylline ist in der Lage, sowohl die Bildung von Sauerstoff-Radikalen als auch die Phagozytosefähigkeit von neutrophilen Granulozyten zu hemmen (Wenisch, C.; Zedtwitz-Liebenstein, K.; Parschalk, B. and Graninger W.: Effect of

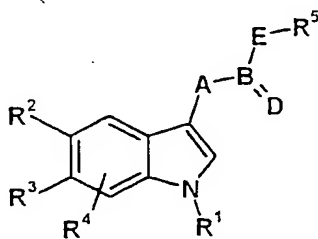
pentoxifylline in vitro on neutrophil reactive oxygen production and phagocytic ability assessed by flow cytometry, Clin. Drug Invest., 13(2):99-104, 1997).

Es sind bereits verschiedene PDE 4 Inhibitoren bekannt. Vorrangig handelt es sich dabei um Xanthin-Derivate, Rolipram-Analoge oder Nitraquazon-Abkömmlinge (Übersicht in: Karlsson J-A, Aldos D Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma, Exp. Opin. Ther. Patents 1997, 7: 989-1003). Keine dieser Verbindungen konnte bisher bis zur klinischen Anwendung gebracht werden. Es mußte festgestellt werden, daß die bekannten PDE 4 Inhibitoren auch verschiedene Nebenwirkungen wie Nausea und Emesis besitzen, die bisher nicht ausreichend zurückgedrängt werden konnten. Deshalb ist die Entdeckung neuer PDE 4 Inhibitoren mit besserer therapeutischer Breite erforderlich.

Obwohl Indole bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe für verschiedene Indikationen seit vielen Jahren eine wichtige Rolle spielen, sind Hydroxyindole als Inhibitoren der PDE 4 bisher völlig unbekannt.

Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft substituierte Hydroxyindole der allgemeinen Formel 1,



1

worin

R¹, R⁵ für

-C_{1...12}-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, kettig,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl,

-N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl),

-NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶,

-S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₃H, -SO₂R⁶, -OSO₂C_{1...6}Alkyl,
 -OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁶, -COOH, -(CO)R⁶, mono-, bi- oder tricyclische
 gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14
 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach
 ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen,
 die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die
 eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten
 ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R⁴ substituiert sein können,

-C_{2...12}-Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl,
 -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl),
 -NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶,
 -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₃H, -SO₂R⁶, -OSO₂C_{1...6}Alkyl,
 -OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁶, -COOH, -(CO)R⁶, mono-, bi- oder tricyclische
 gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14
 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach
 ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen,
 die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die
 eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten
 ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R⁴ substituiert sein können,

-mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte
 Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl,
 -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl),
 -NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶,
 -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₃H, -SO₂R⁶, -OSO₂C_{1...6}Alkyl,
 -OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁶, -COOH, -(CO)R⁶, mono-, bi- oder tricyclische
 gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14
 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach
 ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen,
 die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die

eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R^4 substituiert sein können,

-mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl, -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶, -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₃H, -SO₂R⁶, -OSO₂C_{1...6}Alkyl, -OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁶, -COOH, -(CO)R⁶, mono-, bi- oder tricyclische

gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R^4 substituiert sein können,

-carbo- oder heterocyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Spirocyclen mit 3...10 Ringgliedern, wobei heterocyclische Systeme 1...6 Heteroatome enthalten, die vorzugsweise N, O und S sind,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl, -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶, -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₃H, -SO₂R⁶, -OSO₂C_{1...6}Alkyl, -OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁶, -COOH, -(CO)R⁶, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14

Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R^4 substituiert sein können,

steht, wobei R^1 und R^5 gleich oder verschieden sein können;

R^2 , R^3 können Wasserstoff oder -OH sein, wobei mindestens einer von beiden Substituenten -OH sein muß;

5

R^4 steht für

-H, -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl, -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂,
 -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -COOH, -(CO)R⁶, -(CS)R⁶, -F, -Cl,
 10 -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶, -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶,
 -SO₂R⁶.

R^6 kann

15 -H, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl, -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂,
 -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl,
 -C_{1...12}-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, kettig,
 -C_{2...12}-Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, kettig,
 -mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte
 20 Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern,
 -mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte
 Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die
 vorzugsweise N, O und S sind,
 bedeuten.

25

A steht entweder für eine Bindung, oder für

-(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-(CH=CH)_n-(CH₂)_p-, -(CHOZ)_m-, -(C=O)-, -(C=S)-, -(C=N-Z)-, -O-,
 -S-, -NZ-,

30

wobei m, p = 0 ... 3 und n = 0 ... 2 sind und

Z für

-H, oder

-C_{1...12}-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, kettig,

35

-C_{2...12}-Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, kettig,

-mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern,

-mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die

5 vorzugsweise N, O und S sind,
steht.

B kann entweder Kohlenstoff oder Schwefel sein, oder -(S=O)- bedeuten,

10 D kann Sauerstoff, Schwefel, CH₂ oder N-Z sein,
wobei D nur dann S oder CH₂ sein kann, wenn B Kohlenstoff bedeutet.

E kann für eine Bindung stehen, oder aber für

-(CH₂)_m-, -O-, -S-, -(N-Z)-, wobei m und Z die bereits zuvor beschriebene

15 Bedeutung besitzen.

Weiterhin betrifft die Erfindung die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen gemäß Formel 1.

Die physiologisch verträglichen Salze werden in üblicher Weise durch Neutralisation
20 der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder organischen Basen erhalten. Als anorganische Säuren kommen zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwasserstoffsäure, als organische Säuren zum Beispiel Carbon-, Sulfo- oder Sulfonsäuren wie Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Propionsäure, Glykolsäure,
25 Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gerbsäure, Succinsäure, Alginsäure, Benzoessäure, 2-Phenoxybenzoessäure, 2-Acetoxybenzoessäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, 3-Aminosalicylsäure, Ascorbinsäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Oxalsäure, Aminosäuren, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure,
30 Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure oder Naphthalin-2-sulfonsäure in Frage. Als anorganische Basen kommen zum Beispiel Natronlauge, Kalilauge, Ammoniak sowie als organische Basen Amine, bevorzugt jedoch tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin,

Chinolin, Isochinolin, α -Picolin, β -Picolin, γ -Picolin, Chinaldin oder Pyrimidin in Frage.

Desweiteren können physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß Formel 1 dadurch gewonnen werden, daß Derivate, die tertiäre Amino-Gruppen besitzen, in an sich bekannter Weise mit Quaternierungsmitteln in die entsprechenden quaternären Ammoniumsalze überführt werden. Als Quaternierungsmittel kommen beispielsweise Alkylhalogenide wie Methyljodid, Ethylbromid und n-Propylchlorid, aber auch Arylalkylhalogenide wie Benzylchlorid oder 2-Phenylethylbromid in Frage.

Weiterhin betrifft die Erfindung von den Verbindungen der Formel 1, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, die D-Form, die L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen. Diejenigen Verbindungen der Formel 1, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Razemate anfallen, können in an sich bekannter Weise beispielsweise mit einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomeren getrennt werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein eine optisch aktive Ausgangssubstanz einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende optisch aktive beziehungsweise diastereomere Verbindung erhalten wird.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden pharmakologisch bedeutende Eigenschaften gefunden, die therapeutisch genutzt werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Inhibitoren der Freisetzung von $\text{TNF}\alpha$.

Es ist daher Gegenstand dieser Erfindung, daß die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können, bei denen eine Inhibition von $\text{TNF}\alpha$ nützlich ist.

Zu diesen Erkrankungen gehören beispielsweise Gelenksentzündungen einschließlich Arthritis und rheumatoide Arthritis sowie andere arthritische Erkrankungen wie rheumatoide Spondylitis und Osteoarthritis. Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind die Behandlung von Patienten, die unter Sepsis, septischem Schock, gramnegativer Sepsis, toxischem Schocksyndrom, Atemnotsyndrom, Asthma oder anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen, Knochenresorptions-Krankheiten oder Transplantat-Abstoßungsreaktionen oder

anderen Autoimmunerkrankungen, wie Lupus erythematosus, Multiple Sklerose, Glomerulonephritis und Uveitis, Insulin abhängigem Diabetes mellitus sowie chronischer Demyelinisierung leiden.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von Infektionen wie Virusinfektionen und Parasiten-Infektionen, beispielsweise zur Therapie von Malaria, infektiösem Fieber, infektiösen Muskelschmerzen, AIDS und Kachexien eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Inhibitoren der Phosphodiesterase 4.

Es ist daher Gegenstand dieser Erfindung, daß die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können, bei denen eine Inhibition der Phosphodiesterase 4 nützlich ist.

So können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Bronchodilatoren und zur Asthma - Prophylaxe eingesetzt werden.

Die Verbindungen gemäß Formel 1 sind weiterhin Inhibitoren der Akkumulation von Eosinophilen sowie deren Aktivität. Demzufolge können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch bei Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen Eosinophile eine Rolle spielen. Zu diesen Erkrankungen gehören beispielsweise entzündliche Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis, atopische Dermatitis, Ekzeme, allergische Angiitis, durch Eosinophile vermittelte Entzündungen wie eosinophile Fasciitis, eosinophile Pneumonie und PIE-Syndrom (Pulmonale Infiltration mit Eosinophilie), Urtikaria, ulcerative Colitis, die Crohn-Krankheit und proliferative Hauterkrankungen wie Psoriasis oder Keratosis.

Gegenstand dieser Erfindung ist es, daß die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowohl die Lipopolysaccharid (LPS)-induzierte Freisetzung von $\text{TNF}\alpha$ in humanem Blut *in vitro*, als auch die LPS-induzierte pulmonale Neutrophilen-Infiltration bei Frettchen und Hausschweinen *in vivo* inhibieren können. Die Gesamtheit dieser gefundenen pharmakologisch bedeutsamen Eigenschaften belegt, daß die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze

enthalten, zur Behandlung von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen therapeutisch genutzt werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen weiterhin neuroprotektive

- 5 Eigenschaften und können zur Therapie von Krankheiten verwendet werden, bei denen Neuroprotektion nützlich ist. Solche Erkrankungen sind beispielsweise senile Demenz (Alzheimer's Krankheit), Gedächtnisschwund, Parkinson's Krankheit, Depressionen, Schlaganfälle und Claudikatio intermittens.

- 10 Weitere Anwendungsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Prophylaxe und Therapie von Prostata-Krankheiten, wie beispielsweise benigne Prostata-Hyperplasie, Pollakisurie, Nocturie sowie zur Behandlung von Blasenschwäche und von durch Harnsteine ausgelösten Koliken.

- 15 Schließlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls zur Inhibition der Entstehung einer Arzneimittelabhängigkeit bei wiederholtem Einsatz von Analgetika, wie beispielsweise Morphin sowie zur Verringerung der Toleranzentwicklung beim wiederholten Einsatz von diesen Analgetika verwendet werden.

- 20 Zur Herstellung der Arzneimittel wird neben den üblichen Hilfsmitteln, Träger- und Zusatzstoffen eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Salze verwendet.

- 25 Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter, Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankungen und ähnlichen Faktoren variieren.

Die tägliche Dosis kann als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden und beträgt in der Regel 0,001-100 mg.

- 30 Als Applikationsform kommen orale, parenterale, intravenöse, transdermale, topische, inhalative und intranasale Zubereitungen in Frage.

Zur Anwendung kommen die üblichen galenischen Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, dispergierbare Pulver, Granulate, wäßrige Lösungen, wäßrige oder ölige Suspensionen, Sirup, Säfte oder Tropfen.

- 5 Feste Arzneiformen können inerte Inhalts- und Trägerstoffe enthalten, wie z. B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Lactose, Stärke, Mannit, Alginate, Gelatine, Guar-Gummi, Magnesium- oder Aluminiumstearat, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, Silikonöl, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar oder pflanzliche oder tierische
- 10 Fette und Öle, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

- Flüssige Arzneiformen können sterilisiert sein und/oder gegebenenfalls Hilfsstoffe
- 15 wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Penetrationsmittel, Emulgatoren, Spreitmittel, Lösungsvermittler, Salze, Zucker oder Zuckeralkohole zur Regelung des osmotischen Drucks oder zur Pufferung und/oder Viskositätsregulatoren enthalten.

- Derartige Zusätze sind zum Beispiel Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol,
- 20 Komplexbildner (wie Ethylendiamin-tetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze). Zur Regelung der Viskosität kommen hochmolekulare Polymere in Frage wie beispielsweise flüssiges Polyethylenoxid, mikrokristalline Cellulosen Carboxymethylcellulosen, Polyvinylpyrrolidone, Dextrane oder Gelatine. Feste Trägerstoffe sind zum Beispiel Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum,
- 25 hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere wie Polyethylenglykol.

- Ölige Suspensionen für parenterale oder topische Anwendungen können vegetabile
- 30 synthetische oder semisynthetische Öle wie beispielsweise flüssige Fettsäureester mit jeweils 8 bis 22 C-Atomen in den Fettsäureketten, zum Beispiel Palmitin-, Laurin-, Tridecyl-, Margarin-, Stearin-, Arachin-, Myristin-, Behen-, Pentadecyl-, Linol-, Elaidin-, Brassidin-, Eruca- oder Ölsäure, die mit ein- bis dreiwertigen

Alkoholen mit 1 bis 6 C-Atomen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol oder deren Isomere, Glycol oder Glycerol verestert sind, sein. Derartige Fettsäureester sind beispielsweise handelsübliche Miglyole, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, PEG 6-Caprinsäure, 5 Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen, Polyoxyethylenglyceroltrioleate, Ethyloleat, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Kokosfettsäure-isopropylester, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Milchsäureethylester, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, Polyol-Fettsäureester u.a. Ebenso geeignet sind 10 Silikonöle verschiedener Viskosität oder Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-Alkohol oder Oleylalkohol, Fettsäuren wie beispielsweise Ölsäure. Weiterhin können vegetabile Öle wie Rizinusöl, Mandelöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Erdnußöl oder Sojabohnenöl Verwendung finden.

15 Als Lösungsmittel, Gelbildner und Lösungsvermittler kommen in Frage Wasser oder mit Wasser mischbare Lösungsmittel. Geeignet sind zum Beispiel Alkohole wie beispielsweise Ethanol oder Isopropylalkohol, Benzylalkohol, 2-Octyldodecanol, Polyethylenglykole, Phthalate, Adipate, Propylenglykol, Glycerin, Di- oder 20 Tripropylenglykol, Wachse, Methylcellosolve, Cellosolve, Ester, Morpholine, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Cyclohexanon etc.

Als Filmbildner können Celluloseether verwendet werden, die sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln lösen bzw. anquellen können, wie 25 beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose oder lösliche Stärken.

Mischformen zwischen Gel- und Filmbildnern sind durchaus ebenfalls möglich. Hier kommen vor allem ionische Makromoleküle zur Anwendung, wie z. B. 30 Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure und deren Salze, Natriumamylopektinsemiglykolat, Alginsäure oder Propylenglykol-Alginat als Natriumsalz, Gummi arabicum, Xanthan-Gummi, Guar-Gummi oder Carrageenan.

Als weitere Formulierungshilfsmittel können eingesetzt werden: Glycerin, Paraffin unterschiedlicher Viskosität, Triethanolamin, Collagen, Allantoin, Novantisolsäure.

Auch die Verwendung von Tensiden, Emulgatoren oder Netzmitteln kann zur Formulierung notwendig sein, wie z. B. von Na-Laurylsulfat,

5 Fettalkoholethersulfaten, Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat, polyoxyethyliertes Rizinusöl oder Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Polysorbaten (z. B. Tween), Cetylalkohol, Lecithin, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenstearat, Alkylphenolpolyglykoether, Cetyltrimethylammoniumchlorid oder Mono-/Dialkylpolyglykoether-orthophosphorsäure-monoethanolaminsalzen.

10 Stabilisatoren wie Montmorillonite oder kolloidale Kieselsäuren zur Stabilisierung von Emulsionen oder zur Verhinderung des Abbaus der aktiven Substanzen wie Antioxidantien, beispielsweise Tocopherole oder Butylhydroxyanisol, oder Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoesäureester, können ebenfalls zur Zubereitung der gewünschten Formulierungen gegebenenfalls erforderlich sein.

15

Zubereitungen zur parenteralen Applikation können in separaten Dosiseinheitsformen wie z. B. Ampullen oder Vials vorliegen. Vorzugsweise werden Lösungen des Wirkstoffes verwendet, bevorzugt wässrige Lösungen und vor allem isotonische Lösungen aber auch Suspensionen. Diese Injektionsformen können als

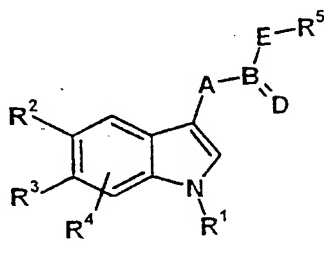
20 Fertigpräparat zur Verfügung gestellt werden oder erst direkt vor der Anwendung durch Mischen der wirksamen Verbindung, zum Beispiel des Lyophilisats, gegebenenfalls mit weiteren festen Trägerstoffen, mit dem gewünschten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

25 Intranasale Zubereitungen können als wässrige oder ölige Lösungen bzw. als wässrige oder ölige Suspensionen vorliegen. Sie können auch als Lyophilisate vorliegen, die vor der Anwendung mit dem geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

30 Die Herstellung, Abfüllung und Verschließung der Präparate erfolgt unter den üblichen antimikrobiellen und aseptischen Bedingungen.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel 1, mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, D und E hergestellt,



1

indem Verbindungen gemäß Formel 1, für die R^2 oder R^3 bzw. R^2 und R^3 = $-O-R^7$ bedeuten, durch Abspaltung von R^7 in die erfindungsgemäßen Verbindungen überführt werden.

R^7 steht dabei für als Abgangsgruppe geeignete Substituenten, wie beispielsweise Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Acyl-, Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N-substituierte Aminocarbonyl-, Silyl-, Sulfonyl-Gruppen sowie Komplexbildner, wie zum Beispiel Verbindungen der Borsäure, der Phosphorsäure sowie kovalent oder koordinativ gebundene Metalle, wie Zink, Aluminium oder Kupfer.

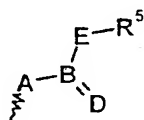
Eine im Sinne der erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren besonders bevorzugte Reaktion zur Abspaltung von R^7 sind Verseifungen mit geeigneten Basen, wie beispielsweise Natronlauge, Kalilauge oder Natriumcarbonat bzw. Kaliumcarbonat. Diese Verseifungen werden für R^7 = Acyl-, Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N-substituierte Aminocarbonyl-, Silyl-, Sulfonyl-Gruppen sowie Komplexbildner, wie zum Beispiel Verbindungen der Borsäure, der Phosphorsäure sowie koordinativ gebundene Metalle, wie Zink, Aluminium oder Kupfer bevorzugt verwendet.

Eine im Sinne der erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren besonders bevorzugte Reaktion zur Abspaltung von R^7 aus den Verbindungen, in denen R^7 eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-Gruppe ist, sind Etherspaltungen beispielsweise mittels Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure sowie mit aktivierenden Lewis-Säuren, wie beispielsweise $AlCl_3$, BF_3 , BBr_3 oder $LiCl$, jeweils in Abwesenheit oder in Gegenwart zusätzlicher Aktivatoren, wie

beispielsweise Ethan-1,2-dithiol oder Benzylmercaptan sowie Etherspaltungen mittels Wasserstoff, unter erhöhtem Druck oder unter Normaldruck, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Palladium- oder Iridium-Katalysatoren.

5

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel 1, mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, D und E auch hergestellt, indem durch Umwandlungen der Teilstruktur:



- 10 durch an sich bekannte Reaktionen erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 in andere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 überführt werden.

Besonders bevorzugte Umwandlungsreaktionen mit erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 sind beispielsweise für A = -(C=O)- Reduktionen zu

A = -(CH-OH)- oder A = -CH₂- mittels an sich bekannter Reduktionsmittel, wie

- 15 beispielsweise Natriumborhydrid bzw. durch Hydrierungen, die ggf. auch stereoselektiv durchgeführt werden können.

Weitere bevorzugte Umwandlungsreaktionen sind die Überführung von Verbindungen, für die D und E Sauerstoff bedeutet in Substanzen, bei denen nur noch D Sauerstoff bedeutet, E aber für -(N-Z)- steht, wobei Z die bereits erklärte

- 20 Bedeutung hat.

Ausführungsbeispiele

Exemplarische Herstellungsverfahren für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 aus Ausgangsstoffen der beschriebenen Art, bei denen R⁷ eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-Gruppe ist:

Beispiel 1:

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid (1)

1,4 g N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid (3 mmol) werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird zum Rückfluß erhitzt und unter Rühren mit einer Lösung von 14 mmol BBr₃ in 15 ml Dichlormethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wird die Lösung mit 200 ml einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei 20 °C 3 Stunden lang intensiv verrührt. Dabei kristallisiert das Produkt aus. Es wird isoliert, bei 60 °C getrocknet und aus 80 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,1 g (80 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 213 - 214 °C

Beispiel 2:

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid (1)

5 g (38 mmol) wasserfreies Aluminiumchlorid werden in 50 ml Ethan-1,2-dithiol vorgelegt. Bei 0 °C wird eine Lösung von 4,7 g N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid (10 mmol) in 50 ml Dichlormethan zugegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei 0 °C gerührt. Unter Rühren werden bei 0 - 10 °C 50 ml 10 %ige Salzsäure zugetropft. Das kristallisierende Produkt wird isoliert, mit Wasser gewaschen und bei 20 °C getrocknet. Durch Umkristallisation aus Ethanol (180 ml) wird ein reines Produkt erhalten.

Ausbeute: 3,1 g (67 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 212 - 214 °C

Exemplarisches Herstellungsverfahren für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 aus Ausgangsstoffen der beschriebenen Art, bei denen R⁷ eine Acyl-, Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N-substituierte Aminocarbonyl-, Silyl-, Sulfonyl-Gruppe ist:

10 Beispiel 3:

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid-Na-Salz (2)

15 5 g N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[5-acetoxy-1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid (10 mmol) werden in 50 ml verdünnter Natronlauge 1 Stunde bei 40 - 50 °C gerührt. Die Lösung wird unter Kühlung mit Eis mit Salzsäure (10 %ig) neutralisiert und bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 80 ml Aceton gelöst. Unlösliche Bestandteile werden abgetrennt. Die klare Lösung wird mit einer Lösung von 0,4 g NaOH in 3 ml Wasser versetzt und 2 Stunden bei 20 °C gerührt. Das
20 kristallisierte Produkt wird isoliert, mit Aceton gewaschen und bei 60 °C getrocknet.

Ausbeute: 2,44 g (51 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 265 °C

Exemplarisches Herstellungsverfahren für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 aus anderen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1:

Beispiel 4:

30 **N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-hydroxy-acetamid (3)**

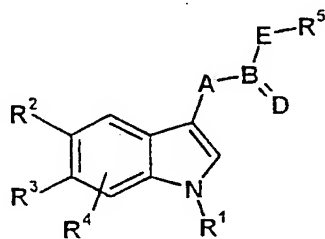
1 g N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid (1; 2 mmol) werden in 75 ml Methanol suspendiert. Nach Zugabe einer Lösung

von 0,2 g Natriumborhydrid in 3 ml verdünnter Natronlauge wird das Reaktionsgemisch 6 Stunden bei 20 °C gerührt. Nachdem das Lösungsmittel abdestilliert wurde, wird der Rückstand aus 40 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,5 g (50 % der Theorie)

5 Schmelzpunkt: 205 - 207 °C

Unter Verwendung der angegebenen beispielhaften Varianten können zahlreiche weitere Verbindungen der Formel 1 hergestellt werden, von denen folgende beispielhaft angeführt werden:



1

Verb.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	B	D	E	Schmelzpkt. [°C]
1	4-Fluor-benzyl-	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor-4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	215
2	4-Fluor-benzyl-	-O ⁻ Na ⁺	-H	-H	3,5-Dichlor-4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	265
3	4-Fluor-benzyl-	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor-4-pyridyl-	-(CHOH)-	C	O	-(N-H)-	205 - 207
4	2,6-Difluor-benzyl-	-OH	-H	-H	4-Pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	327 - 329
5	2,6-Difluor-benzyl-	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor-4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	266 - 268
6	3-Nitro-benzyl-	-O ⁻ Na ⁺	-H	-H	3,5-Dichlor-4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	235 - 238 zers.
7	n-Propyl-	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor-4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	280 - 282
8	Isopropyl-	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor-4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	245 - 247
9	Cyclopentyl-methyl-	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor-4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	246 - 248
10	4-Fluor-benzyl-	-OH	-H	-H	2,6-Dichlor-phenyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	216 - 218
11	4-Fluor-benzyl-	-OH	-H	-H	2,6-Dichlor-4-trifluoromethyl-phenyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	199 - 201
12	4-Fluor-benzyl-	-OH	-H	-H	2,6-Dichlor-4-trifluoromethoxy-phenyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	176 - 178
13	4-Fluor-benzyl-	-H	-OH	-H	3,5-Dichlor-4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	212 - 213
14	4-Methoxy-benzyl	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor-4-pyridyl-	-	C	O	-(N-H)-	239 - 241

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind starke Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und der TNF α Freisetzung. Ihr therapeutisches Potential wird *in vivo* beispielsweise durch die Hemmung der asthmatischen Spätphase-Reaktion (Eosinophilie) am Meerschweinchen sowie durch die Beeinflussung der Allergen-induzierten vaskulären Permeabilität an aktiv sensibilisierten Brown-Norway Ratten belegt.

Inhibition der Phosphodiesterase

Die PDE 4-Aktivität wird in Enzympräparationen aus humanen polymorphkernigen Lymphocyten (PMNL) bestimmt, die PDE 2, 3 und 5-Aktivität mit PDE aus humanen Thrombocyten. Humanes Blut wurde mit Citrat anticoaguliert. Durch eine Zentrifugation bei 700 x g für 20 Minuten bei RT wird das thrombocytenreiche Plasma im Überstand von den Erythrocyten und Leukocyten getrennt. Die Thrombocyten werden durch Ultraschall lysiert und im PDE 3 und PDE 5-Assay eingesetzt. Für die Bestimmung der PDE 2-Aktivität wird die cytosolische Thrombocytenfraktion über einer Anionenaustauschersäule mittels NaCl-Gradienten gereinigt und der PDE 2-Peak wird für den Assay gewonnen. Die PMNLs für die PDE 4-Bestimmung werden durch eine folgende Dextransedimentation und anschließende Gradientenzentrifugation mit Ficoll-Paque isoliert. Nach einem zweimaligen Waschen der Zellen werden die noch enthaltenden Erythrocyten durch die Zugabe von 10 ml hypotonischem Puffer (155 mM NH₄Cl, 10 mM NaHCO₃, 0,1 mM EDTA, pH=7,4) innerhalb von 6 Minuten bei 4 °C lysiert. Die noch intakten PMNLs werden noch zwei Mal mit PBS gewaschen und mittels Ultraschall lysiert. Der Überstand einer einstündigen Zentrifugation bei 4 °C bei 48000 x g enthält die cytosolische Fraktion der PDE 4 und wird für die PDE 4-Messungen eingesetzt.

Die Phosphodiesterase-Aktivität wird mit einigen Modifizierungen nach der von Thompson et al. beschriebenen Methode bestimmt. (Thompson, W.J. ; Appleman, M.M. , Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69-92).

Die Reaktionsmischungen enthalten 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl₂, die Inhibitoren in variablen Konzentration, die entsprechende Enzympräparation sowie die zur Erfassung der einzelnen Isoenzyme notwendigen weiteren Komponenten

(siehe unten). Durch die Zugabe des Substrates $0,5 \mu\text{M}$ [^3H]-cAMP oder [^3H]-cGMP (ca. 6000 CPM/Test) wird die Reaktion gestartet. Das Endvolumen beträgt 100 μl . Testsubstanzen werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt. Die DMSO-Konzentration im Reaktionsgemisch ist 1% v/v. Bei dieser DMSO-Konzentration wird die PDE-Aktivität nicht beeinflusst. Nach dem Start der Reaktion mittels Substratzugabe werden die Proben 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Durch ein Erhitzen der Testtubes für 2 Minuten auf 110°C wird die Reaktion gestoppt. Die Proben bleiben für weitere 10 Minuten im Eis. Nach der Zugabe von $30 \mu\text{l}$ 5'-Nukleotidase (1 mg/ml, aus einer Schlangengiftsuspension aus *Crotalus adamanteus*) erfolgt eine Inkubation für 10 Minuten bei 37°C . Die Proben werden auf Eis abgestoppt, jeweils $400 \mu\text{l}$ einer Mischung aus Dowex-Wasser-Ethanol (1+1+1) zugegeben, gut gemixt und wieder 15 Minuten auf Eis inkubiert. Die Reaktionsgefäße werden 20 Minuten bei $3000 \times g$ zentrifugiert. $200 \mu\text{l}$ Aliquotes des Überstandes werden direkt in Szintillationgefäße überführt. Nach der Zugabe von 3 ml Szintillator werden die Proben im Betacounter gemessen.

Für die Bestimmung der PDE 4, 3 und 2-Aktivität wird als Substrat [^3H]-cAMP, für die Bestimmung der PDE 5-Aktivität [^3H]-cGMP verwendet. Die jeweils unspezifischen Enzymaktivitäten werden in Gegenwart von $100 \mu\text{M}$ Rolipram bei der PDE 4 und in Gegenwart von $100 \mu\text{M}$ IBMX bei der Bestimmung der PDE 3 und 5 ermittelt und von den Testwerten subtrahiert. Die Inkubationsansätze des PDE 3-Assays enthalten $10 \mu\text{M}$ Rolipram, um eventuelle Verunreinigungen durch die PDE 4 zu hemmen. Die PDE 2 wird mit einem SPA-Assay der Firma Amersham getestet. In Gegenwart des Aktivators der PDE 2 ($5 \mu\text{M}$ cGMP) wird der Assay durchgeführt.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bezüglich der Inhibition der Phosphodiesterase 4 IC_{50} - Werte im Bereich von 10^{-9} bis 10^{-5} M bestimmt. Die Selektivität gegenüber den PDE - Typen 2, 3 und 5 beträgt Faktor 100 bis 10.000.

30 Hemmung der $\text{TNF}\alpha$ Freisetzung aus Zellen nasaler Polypen

Die Versuchsanordnung entspricht im Wesentlichen der von Campbell, A.M. und Bousquet J (Anti-allergic activity of H_1 -blockers. Int. Arch. Allergy Immunol., 1993, 101, 308-310) beschriebenen Methode. Das Ausgangsmaterial bilden nasale

Polypen (OP-Material) von Patienten die sich einer chirurgischen Behandlung unterzogen haben.

Das Gewebe wird mit RPMI 1640 gewaschen und anschließend mit Protease (2.0 mg/ml) , Collagenase (1.5 mg/ml), Hyaluronidase (0.75 mg/ml) und DNase (0.05 mg/ml) über 2 h bei 37 °C aufgeschlossen (1 g Gewebe auf 4 ml RPMI 1640 mit Enzymen). Die erhaltenen Zellen, eine Mischung aus Epithelzellen, Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Fibroblasten und Granulozyten, werden filtriert und durch wiederholtes Zentrifugieren in Nährlösung gewaschen, durch Zugabe von humanem IgE passiv sensibilisiert und die Zellsuspension auf eine Konzentration von 2 Mio Zellen/ml in RPMI 1640 (ergänzt mit Antibiotika, 10 % fetalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und 25 mM Hepes) eingestellt. Diese Suspension wird auf 6-Well-Zellkulturplatten (1 ml/Well) verteilt. Die Zellen werden mit den Prüfsubstanzen in verschiedenen Endkonzentrationen 30 min vorinkubiert und anschließend durch Zugabe von Anti-IgE (7,2 µg/ml) zur TNF α Freisetzung angeregt. Die maximale Freisetzung in das Nährmedium erfolgt nach ca. 18 Stunden. In diesem Zeitraum werden die Zellen bei 37 °C und 5 % CO₂ inkubiert. Das Nährmedium (Überstand) wird durch Zentrifugation gewonnen (5 min 4000 U/min) und bis zur Zytokinbestimmung bei -70 °C gelagert. Die Bestimmung von TNF α im Überstand erfolgt mit sog. Sandwich-ELISAs (Grundmaterial Pharmingen), mit denen Konzentrationen des Zytokins im Bereich von 30-1000 pg/ml nachgewiesen werden können.

Nicht mit Anti-IgE stimulierte Zellen produzieren kaum TNF α , stimulierte Zellen dagegen sezernieren große Mengen an TNF α , was z.B. durch PDE4 Inhibitoren dosisabhängig vermindert werden kann. Aus der prozentualen Hemmung (TNF α -Freisetzung der mit Anti-IgE stimulierte Zellen = 100 %) der geprüften Substanzen bei verschiedenen Konzentrationen wird die IC₅₀ (concentration at 50 % inhibition) berechnet.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden IC₅₀ - Werte im Bereich von 10⁻⁷ bis 10⁻⁵ M bestimmt.

Hemmung der Spätphasen-Eosinophilie 24 h nach inhalativer Ovalbuminchallenge
an aktiv sensibilisierten Meerschweinchen

Die Hemmung der pulmonalen Eosinophilen-Infiltration durch die Substanzen wird in
5 einem *in vivo* Test an aktiv gegen Ovalbumin (OVA) sensibilisierten männlichen
Dunkin-Hartley Meerschweinchen (200-250 g) geprüft. Die Sensibilisierung erfolgt
durch zwei intraperitoneale Injektionen einer Suspension von 20 µg OVA zusammen
mit 20 mg Aluminiumhydroxid als Adjuvans in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung
10 pro Tier an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. 14 Tage nach der zweiten Injektion
werden die Tiere mit Mepyramin maleat (10 mg/kg i.p.) vorbehandelt, um sie vor
dem anaphylaktischen Tod zu schützen. 30 Minuten später werden die Tiere in einer
Plastikbox für 30 sec einem OVA-Aerosol ausgesetzt (0,5 mg/ml) das von einem mit
Pressluft (19,6 kPa) getriebenen Vernebler erzeugt wird (Allergen-Challenge).
Kontrolltiere werden mit physiologischer Kochsalzlösung vernebelt. 24 Stunden nach
15 der Challenge werden die Tiere mit einer Überdosis Ethylurethan (1,5 g/kg
Körpergewicht i.p.) narkotisiert und eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit 2 x 5 ml
physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Die BAL-Flüssigkeit wird gesammelt,
bei 300 rpm für 10 min zentrifugiert und anschließend das Zellpellet in 1 ml
physiologischer Kochsalzlösung resuspendiert. Die Eosinophilen in der BAL werden
20 mit einem automatischen Zelldifferenzierungsgerät (Bayer Diagnostics Technicon
H1) gezählt. Bei jedem Test werden 2 Kontrollgruppen (Vernebelung mit
physiologischer Kochsalzlösung und Vernebelung mit OVA-Lösung) mitgeführt.
Die prozentuale Hemmung der Eosinophilie der mit Substanz behandelten
Versuchsgruppe wird nach folgender Formel berechnet:

25

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{100 \cdot (B - C)}{(A - C)}$$

A = Eosinophile in der Kontrollgruppe mit OVA-Challenge und Vehicel

B = Eosinophile in der mit Substanz behandelten Gruppe mit OVA-Challenge

30 C = Eosinophile in der Kontrollgruppe mit 0,9 %iger NaCl-Challenge und Vehicel

Die Testsubstanzen werden intraperitoneal oder oral als Suspension in 10 %
Polyethylenglycol 300 und 0,5 %iger 5-Hydroxyethylcellulose 2 Stunden vor der

Allergen-Challenge appliziert. Die Kontrollgruppen werden entsprechend der Applikationsform der Testsubstanz mit dem Vehicel behandelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die Spätphasen-Eosinophilie nach
5 intraperitonealer Applikation von 10 mg/kg um 30% bis 80% und nach oraler Applikation von 30 mg/kg um 40% bis 70 %.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit besonders geeignet für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Eosinophilen verbunden sind.

10

Beeinflussung der Allergen-induzierten vaskulären Permeabilität an aktiv sensibilisierten Brown-Norway Ratten

Männliche Brown-Norway Ratten im Gewicht von 280-300 g werden an 2
15 aufeinanderfolgenden Tagen durch intraperitoneale Injektion einer Suspension von 1 mg Ovalbumin zusammen mit 100 mg Aluminiumhydroxid in 1 ml/Tier aktiv sensibilisiert. Drei Wochen nach der Sensibilisierung werden die Ratten mit Natriumthiopental narkotisiert und in Rückenlage fixiert. Zur Perfusion der Nasenhöhle wurde in die Trachea ein Polyethylenkatheter retrograd bis zur inneren
20 Öffnung der Choanen vorgeschoben, so daß die Lösung durch die Nasenlöcher austropfen konnte. Ein kurzer Trachealkatheter wurde orthograd in die Trachea eingebunden, um die Atmung zu ermöglichen. Zur Perfusion wurde Phosphat gepufferte Kochsalzlösung (PBS) kontinuierlich mit einer Rollerpumpe durch die Nasenhöhle gepumpt (0,5 ml/min) und durch einen Fraktionssammler gesammelt.
25 Evans Blue wurde als Plasmamarker verwendet und intravenös (je 1 ml/Tier einer 1%-igen Lösung in PBS) durch einen in der Vena jugularis liegenden Katheter injiziert.

Die Substanzapplikation erfolgte topisch. Bei dieser Applikation wurde die Testsubstanz dem Perfusionsmedium (PBS) zugesetzt. Die nasale Schleimhaut
30 wurde 30 Min lang mit PDE4-Inhibitor-haltiger Lösung perfundiert. Anschließend wurde Evans blue unmittelbar vor Beginn der Perfusion mit Ovalbumin-haltiger Lösung (Challenge) injiziert. Nach Beginn der Ovalbuminchallenge (10 mg/ml Ovalbumin in PBS gelöst) wurden alle 15 min Fraktionen in den Fraktionssammler über einen Zeitraum von 60 min gesammelt. Die Evans Blue-Konzentration in den

Perfusaten wurde mit dem Photometer Digiscan bei einer Wellenlänge von 620 nm gemessen. Dabei wurden die Blankwerte automatisch abgezogen. Der Wirkungsverlauf über 60 min wurde mit einem AUC-Programm berechnet. Die Substanzwirkung der Präparategruppe wurde gegen Vehikelkontrollen in %
5 berechnet.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden IC_{50} - Werte im Bereich von 10^{-8} bis 10^{-5} M bestimmt.

10 Die Verwendbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel 1 für die Therapie chronisch obstruktiver Lungenkrankheiten wird durch die Hemmung der LPS-induzierten $TNF\alpha$ Freisetzung in humanem Blut sowie durch die Hemmung der LPS-induzierten pulmonalen Neutrophilen-Infiltration bei Frettchen und Hausschweinen belegt.

15 Die Stimulation von isolierten Leukozyten zur Cytokinfreisetzung kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Ein für die Untersuchung der $TNF\alpha$ -Freisetzung geeigneter Stimulus sind Lipopolysaccharide (LPS). LPS ist Bestandteil der Bakterienzellwände und wird durch Abtötung der Bakterien (Antibiotika oder
20 Immunsystem) freigesetzt. LPS stimuliert besonders die Aktivität der phagozytierenden Leukozyten (Gewebsmakrophagen, Granulozyten, Monozyten) und verursacht die Einwanderung von Leukozyten aus der Blutbahn in das betroffenen Gewebe. Ein für diese Mechanismen wichtiges Cytokin ist das $TNF\alpha$,
25 Makrophagen) in großen Mengen ausgeschüttet wird und neben anderen Mediatoren die Entzündung initiiert und erhält.

LPS-induzierte $TNF\alpha$ -Freisetzung im 1:5 verdünnten Humanblut

Für die Untersuchung zur Beeinflussung der $TNF\alpha$ -Freisetzung wurde Blut von
30 verschiedenen Spendern gewonnen (Gerinnungshemmung mittels Citrat) und mit Zellkulturmedium RPMI 1640 1:5 verdünnt. Die Testsubstanzen wurden den Proben in verschiedenen Konzentrationen vor der LPS-Challenge zugesetzt. Die Stimulation der Leukozyten erfolgte 30 min später mit Lipopolysaccharid (LPS) von *Salmonella abortus equi* in einer Endkonzentration von 10 µg/ml. Nach Inkubation der

Testansätze über 24 Stunden bei 37°C und 5% CO₂ im Brutschrank wurde das verdünnte Blut zentrifugiert und im zellfreien Überstand die TNF α -Konzentration mittels ELISA gemessen.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden IC₅₀ -Werte im Bereich von 10⁻⁷ bis 10⁻⁵ M bestimmt. Für die Verbindung gemäß Ausführungsbeispiel 1 wurde
5 beispielsweise ein IC₅₀ -Wert von 0,8 μ mol/l bestimmt. Im Vergleich dazu wurde mit dem Referenzstandard SB 207499 ein IC₅₀ -Wert von 7,0 μ mol/l ermittelt.

Hemmung der Lipopolysaccharid (LPS)-induzierten Neutrophilie an Frettchen

10 Die Hemmung der pulmonalen Neutrophilen-Infiltration durch die Substanzen wird in einem *in vivo* Test an männlichen Frettchen (0,6 - 2 kg) geprüft. Die Versuchstiere werden mit Pentobarbital-Natrium (40 mg/kg Körpergewicht i.p.) narkotisiert, einzeln in eine geschlossene Vernebelungsbox von 5 l Rauminhalt gelegt und für 10 Minuten einem ultraschallvernebelten Aerosol aus 0,01%iger LPS
15 (Lipopolysaccharid)-Lösung (zusätzlich 0,1% Hydroxylamin in PBS) ausgesetzt. Das Aerosol wird von einem mit Pressluft (0,2 Mpa) getriebenen Vernebler erzeugt. Kontrolltiere werden mit einem Aerosol aus physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Während des gesamten Vorganges werden die Tiere beobachtet und nach Frischluftzufuhr aus der Vernebelungsbox entnommen. Vernebeltes LPS löst
20 beim Einatmen sofort eine Entzündung der Atemwege aus, die gekennzeichnet ist durch eine massive Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in die Lungen der Versuchstiere. Die Neutrophilie erreicht ihr Maximum 4 bis 6 Stunden nach der LPS-Exposition. Um die Anzahl der eingewanderten neutrophilen Granulozyten messen zu können, werden die Tiere 6 Stunden nach der LPS-Provokation mit einer
25 Überdosis Ethylurethan (1,5 g/kg Körpergewicht i.p.) narkotisiert und eine bronchioalveoläre Lavage (Spülung der Lunge, BAL) mit 2 x 10 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Die Anzahl der Zellen in der gepoolten original BAL-Flüssigkeit (100 μ l) werden mit dem automatischen Zellzählgerät Technicon H1E (Firma Bayer Diagnostic) bestimmt und die verschiedenen Leukozyten pro μ l
30 differenziert. Bei jedem Test werden 2 Kontrollgruppen (Vernebelung mit physiologischer Kochsalzlösung oder mit LPS-Lösung) mitgeführt. Anti-inflammatorisch wirkende Substanzen, besonders solche, die die TNF α -Freisetzung oder die Funktion der neutrophilen Granulozyten beeinflussen, hemmen die Einwanderung der Leukozyten. Die Hemmung der Einwanderung wird durch den

Vergleich der Anzahl eingewanderter Neutrophiler bei unbehandelten Versuchstieren (mit und ohne LPS-Provokation) ermittelt.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden ID_{50} -Werte im Bereich von 1 bis 20 mg/kg i.p. bestimmt. Die Verbindung gemäß Ausführungsbeispiel 1 wurde beispielsweise in den Dosen 1, 3 und 10 mg/kg i.p. 2 Stunden vor der LPS-Provokation an bis zu 3 Versuchstieren je Dosis appliziert. Die Neutrophilie in der BAL wurde dosisabhängig gehemmt (18%, 64% und 78%). Die ID_{50} beträgt 2,4 mg/kg i.p..

- 10 Die Applikation des selektiven PDE 4 Inhibitors RPR-73401 (Referenzsubstanz) bewirkte in der Dosis 1 mg/kg i.p. eine Hemmung der Neutrophilie von 49%.

Für die intrapulmonale Applikation wird den Tieren in Narkose (40 mg/kg i.p. Pentobarbital-Natrium, 3%ig, 1,3 ml/kg) die Trachea eröffnet, ein 7 cm langer PVC Katheter eingebunden und die Testsubstanzen 2 Stunden vor LPS-Provokation in Pulverform (vermischt mit Lactose ad 20 mg/kg) mittels Spritze intrapulmonal appliziert.

- 15 Die intrapulmonale Gabe der Verbindung gemäß Ausführungsbeispiel 1 in den Dosen 1, 3 und 10 mg/kg hemmt die LPS induzierte Neutrophilie dosisabhängig (43%, 65% und 100%). Die ID_{50} beträgt 1,65 mg/kg i.pulm..

LPS-induzierte Neutrophilie am Hausschwein

- Eine Lungen-Neutrophilie kann beim Hausschwein ähnlich wie beim Frettchen ausgelöst werden. Die Tiere werden narkotisiert (Pentobarbital 10 mg/kg i.v.) und intubiert. Mit einem Bronchoskop wird eine partielle bronchoalveoläre Lavage durchgeführt, um den Anteil der neutrophilen Granulozyten unter physiologischen Bedingungen zu erfassen. Anschließend wird die Prüfsubstanz appliziert und über den Trachealtubus atmen die Tiere ultraschallvernebeltes Aerosol aus 0,03%iger LPS (Lipopolysaccharid)-Lösung (zusätzlich 0,1% Hydroxylamin in PBS) über 20 min ein. Das inhalierte LPS löst eine reaktive Entzündung der Atemwege aus und es wandern massiv neutrophile Granulozyten ein. Die Neutrophilie erreicht ihr Maximum 4 bis 6 Stunden nach der LPS-Exposition. Nach 6 Stunden wird die bronchioalveoläre Lavage wiederholt und der Anstieg der Neutrophilenzahl rechnerisch ermittelt.

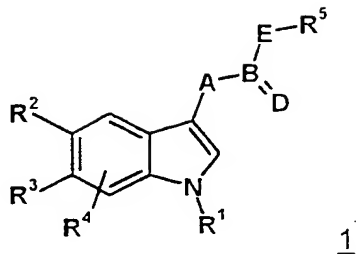
Die Tierart Schwein ist für diese Untersuchungen besonders geeignet, da große anatomische und physiologische Ähnlichkeiten zum Menschen bestehen.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bei intrapulmonaler Gabe von 10 mg/Tier Hemmungen der LPS-induzierten Neutrophilie von 20% bis 65% bestimmt.

- 5 Die intrapulmonale Gabe der Verbindung gemäß Ausführungsbeispiel 1 in der Dosierung 10 mg/Tier (ca. 0,75 mg/kg) hemmte die LPS-induzierte Lungenneutrophilie mit 51 %.

Patentansprüche

1. Hydroxyindole der Formel 1



5 worin

 R^1, R^5 für-C_{1...12}-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, kettig,ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl,-N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl),10 -NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶,-S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₃H, -SO₂R⁶, -OSO₂C_{1...6}Alkyl,-OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁶, -COOH, -(CO)R⁶, mono-, bi- oder tricyclische

gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ...14

Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach

15 ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen,

die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die

eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten

ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R⁴ substituiert sein können,20 -C_{2...12}-Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, kettig,ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl,-N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl),-NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶,-S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₃H, -SO₂R⁶, -OSO₂C_{1...6}Alkyl,25 -OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁶, -COOH, -(CO)R⁶, mono-, bi- oder tricyclische

gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ...14

Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach

ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen,

die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die

30 eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten

ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R^4 substituiert sein können,

-mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern,

- 5 ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl, -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶, -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₃H, -SO₂R⁶, -OSO₂C_{1...6}Alkyl, -OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁶, -COOH, -(CO)R⁶, mono-, bi- oder tricyclische
- 10 gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten
- 15 ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R^4 substituiert sein können,

-mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,

- 20 ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl, -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶, -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₃H, -SO₂R⁶, -OSO₂C_{1...6}Alkyl, -OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁶, -COOH, -(CO)R⁶, mono-, bi- oder tricyclische
- 25 gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten
- 30 ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R^4 substituiert sein können,

-carbo- oder heterocyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Spirocyclen mit 3...10 Ringgliedern, wobei heterocyclische Systeme 1...6 Heteroatome enthalten, die vorzugsweise N, O und S sind,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl, -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶, -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₃H, -SO₂R⁶, -OSO₂C_{1...6}Alkyl, -OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁶, -COOH, -(CO)R⁶, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R⁴ substituiert sein können,

steht, wobei R¹ und R⁵ gleich oder verschieden sein können;

- 15 R², R³ können Wasserstoff oder -OH sein, wobei mindestens einer von beiden Substituenten -OH sein muß;

R⁴ steht für

- 20 -H, -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl, -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -COOH, -(CO)R⁶, -(CS)R⁶, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶, -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₂R⁶;

- 25 R⁶ kann

-H, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl, -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -C_{1...12}-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, kettig,

- 30 -C_{2...12}-Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, kettig, -mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern,

-mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die

- 35 vorzugsweise N, O und S sind,

bedeuten.

A steht entweder für eine Bindung, oder für

- 5 $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-(CH=CH)_n-(CH_2)_p-$, $-(CHOZ)_m-$, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$, $-(C=N-Z)-$, $-O-$,
 $-S-$, $-NZ-$,
 wobei $m, p = 0 \dots 3$ und $n = 0 \dots 2$ sind und

Z für

- 10 $-H$, oder
 $-C_{1...12}$ -Alkyl, geradkettig oder verzweigt, kettig,
 $-C_{2...12}$ -Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, kettig,
 -mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte
 Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern,
 -mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte
 15 Heterocyclen mit 5... 15 Ringgliedern und 1... 6 Heteroatomen, die
 vorzugsweise N, O und S sind,
 steht;

B kann entweder Kohlenstoff oder Schwefel sein, oder $-(S=O)-$ bedeuten,

20

D kann Sauerstoff, Schwefel, CH_2 oder $N-Z$ sein,
 wobei D nur dann S oder CH_2 sein kann, wenn B Kohlenstoff bedeutet,

E kann für eine Bindung stehen, oder aber für

- 25 $-(CH_2)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-(N-Z)-$, wobei m und Z die bereits zuvor beschriebene
 Bedeutung besitzen.

2. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach Formel 1 gemäß
 Anspruch 1, gekennzeichnet durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder
 30 organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder
 organischen Basen bzw. durch Quaternierung tertiärer Amine zu quaternären
 Ammoniumsalzen.

3. Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 und 2 mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom in der D-Form, der L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen.

- 5 4. Von den Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 bis 3 besonders eine der folgenden Verbindungen:

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

- 10 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid-Na-Salz;

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-hydroxy-acetamid;

- 15 N-(Pyridin-4-yl)-2-[1-(2,6-difluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(2,6-difluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

- 20 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(3-nitrobenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid-Na-Salz;

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-(1-propyl-5-hydroxy-indol-3-yl)-2-oxo-acetamid;

- 25 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-(1-isopropyl-5-hydroxy-indol-3-yl)-2-oxo-acetamid;

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-(1-cyclopentylmethyl-5-hydroxy-indol-3-yl)-2-oxo-acetamid;

- 30 N-(2,6-Dichlorphenyl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

N-(2,6-Dichlor-4-trifluormethyl-phenyl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

N-(2,6-Dichlor-4-trifluormethoxy-phenyl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

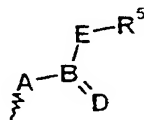
5 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-6-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-5-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-indol-3-carbonsäureamid.

10 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß Verbindungen gemäß Formel 1, für die R^2 oder R^3 bzw. R^2 und $R^3 = -O-R^7$ bedeuten, durch Abspaltung von R^7 in die erfindungsgemäßen Verbindungen überführt werden, wobei R^7 dabei für als Abgangsgruppe geeignete Substituenten steht.

15 6. Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 nach dem Verfahren gemäß Anspruch 5, besonders bevorzugt aus Verbindungen der Formel 1, für die R^7 Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Acyl-, Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N-substituierte Aminocarbonyl-, Silyl-, Sulfonyl-Gruppen sowie
20 sowie kovalent oder koordinativ gebundene Metalle, wie Zink, Aluminium oder Kupfer bedeutet.

25 7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß Verbindungen der allgemeinen Formel 1, durch Umwandlungen der Teilstruktur:



in andere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 überführt werden.

30 8. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Hemmung von $\text{TNF } \alpha$ therapeutisch nützlich ist.

9. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Hemmung der Phosphodiesterase 4 therapeutisch nützlich ist.

5

10. Besonders bevorzugte Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Eosinophilen verbunden sind.

10

11. Besonders bevorzugte Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD).

15

12. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 neben üblichen physiologisch verträglichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise Hilfsstoffen.

20

13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 12, gekennzeichnet dadurch, daß eine oder mehrere Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht werden.

25

14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 und/oder von pharmazeutischen Zubereitungen nach den Ansprüchen 12 und 13 allein oder in Kombination untereinander oder in Kombination mit Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02792

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D401/12 A61K31/40 C07D209/22 C07D209/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 09946 A (ASTA MEDICA AG) 12 March 1998 (1998-03-12) claim 1; example 25 ---	1, 12
X	EP 0 490 263 A (SYNTEX (U.S.A.) INC.) 17 June 1992 (1992-06-17) claim 7; example 4 ---	1, 12
X	ROBERT D. DILLARD ET AL.: "Indole inhibitors of human nonpancreatic secretory phospholipase A2. 1. Indole-3-acetamides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 39, no. 26, - 1996 pages 5119-5136, XP002113652 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 * page 5122, Scheme 3, compound 9ai * --- -/--	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August 1999

Date of mailing of the international search report

16/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02792

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 97 23457 A (CELGENE CORPORATION) 3 July 1997 (1997-07-03) page 1 - page 2 -----</p>	1,8,9,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCI/EP 99/02792

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9809946 A	12-03-1998	DE 19636150 A	12-03-1998
		AU 4015897 A	26-03-1998
		CA 2215013 A	06-03-1998
		EP 0931063 A	28-07-1999
		NO 991071 A	04-03-1999
EP 490263 A	17-06-1992	US 5192770 A	09-03-1993
		AU 644249 B	02-12-1993
		AU 8885691 A	11-06-1992
		CA 2057181 A	08-06-1992
		FI 915736 A	08-06-1992
		IT T0910939 A	08-06-1992
		JP 4290884 A	15-10-1992
		MX 9102436 A	01-06-1992
		PT 99705 A	30-10-1992
		ZA 9109660 A	07-06-1993
WO 9723457 A	03-07-1997	US 5728844 A	17-03-1998
		AU 1468597 A	17-07-1997
		CA 2241688 A	03-07-1997
		EP 0874819 A	04-11-1998
		FI 981437 A	25-08-1998
		PL 327585 A	21-12-1998
		SK 88898 A	02-12-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 99/02792

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 C07D401/12 A61K31/40 C07D209/22 C07D209/24

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 09946 A (ASTA MEDICA AG) 12. März 1998 (1998-03-12) Anspruch 1; Beispiel 25 ---	1,12
X	EP 0 490 263 A (SYNTEX (U.S.A.) INC.) 17. Juni 1992 (1992-06-17) Anspruch 7; Beispiel 4 ---	1,12
X	ROBERT D. DILLARD ET AL.: "Indole inhibitors of human nonpancreatic secretory phospholipase A2. 1. Indole-3-acetamides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 39, Nr. 26, - 1996 Seiten 5119-5136, XP002113652 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 Seite 5122, Figur 3, Verbindung 9ai. ----- -/-	1

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. August 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02792

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 97 23457 A (CELGENE CORPORATION) 3. Juli 1997 (1997-07-03) Seite 1 - Seite 2</p> <p>-----</p>	1,8,9,12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02792

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9809946 A	12-03-1998	DE 19636150 A	12-03-1998
		AU 4015897 A	26-03-1998
		CA 2215013 A	06-03-1998
		EP 0931063 A	28-07-1999
		NO 991071 A	04-03-1999
EP 490263 A	17-06-1992	US 5192770 A	09-03-1993
		AU 644249 B	02-12-1993
		AU 8885691 A	11-06-1992
		CA 2057181 A	08-06-1992
		FI 915736 A	08-06-1992
		IT T0910939 A	08-06-1992
		JP 4290884 A	15-10-1992
		MX 9102436 A	01-06-1992
		PT 99705 A	30-10-1992
		ZA 9109660 A	07-06-1993
WO 9723457 A	03-07-1997	US 5728844 A	17-03-1998
		AU 1468597 A	17-07-1997
		CA 2241688 A	03-07-1997
		EP 0874819 A	04-11-1998
		FI 981437 A	25-08-1998
		PL 327585 A	21-12-1998
		SK 88898 A	02-12-1998

Page 1 of 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)